

辅助聚合物在羟丙基甲基纤维素亲水缓释骨架片中的应用

摘要

自 1984 年制订药品价格竞争和专利期补偿法案(Hatch-Waxman Act)之后,对于创新公司而言,新化学实体缓释配方(拥有延长专利寿命)的开发至关重要。专利、市场份额保护、延长产品寿命周期具有决定性作用。多缓释技术平台正在制定。此外,近些年来没有显著变化的一个重要领域是缓释配方赋形剂。主要原因在于法规和安全框架,它阻碍了新药申请或简化新药申请范围以外新赋形剂的批准。最终导致缓释赋形剂的全球开发和商业化非常缓慢。利用核准共混聚合物可能是一个较好策略以克服这种监管障碍,同时可解决当前缓释配方存在的问题(高剂量 API 尺寸限制、口服剂量、高溶解度 API 突释效果和食物潜在影响)。以下具体分析在缓释亲水基质系统开发过程中,使用聚合物共配方以克服这些挑战,并讨论其在调节骨架片药物释放中的优势。

导言

对于许多药物和治疗适应症来说,常规多剂量速效配方具有满意的疗效和安全性。开发药物缓释配方可以提高其治疗效果、减少副作用并加强病情管理。除了临床优势外,新缓释配方还为制药公司提供产品寿命周期的管理机遇。

40 年前,口服亲水骨架片原型首次被描述。自那以来,开发并登记了很多缓释技术。¹从商业前景来看,亲水基质开发和生产较为经济,因为具有现成设备(不需额外投资)、稳定配方和广泛的监管认可。在大多数情况下,亲水骨架片使用柔性聚合物。这样可从不同溶解度和剂量的大量 API 中制定缓释剂量配方。亲水骨架使用各种高分子量水溶性或水膨胀聚合物,如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、卡波姆和聚氧乙烯。表1为美国FDA注册口服配方。上述配方含有这些常用亲水或水不溶性聚合物,其最大效能水平²获得认可。到目前为止,羟丙基甲基纤维素是基质应用中最受欢迎的聚合物,因为它可让众多药物取得理想的释放效果。同时,羟丙基甲基纤维素提供稳健的配方、全球可用性、成本效益制造、广泛的监管认可以及详细使用记录。³⁻⁷

在缓释配方中,有大量文件证明羟丙基甲基纤维素用作亲水聚合物(控制速率)。另一方面,缓释亲水骨架片存在的问题及挑战如下:

1. 羟丙基甲基纤维素是一种非离子型聚合物。因此当药物溶解度与pH无关时,骨架片表现出与pH无关的药物释放情况。然而,当药物溶解度与pH相关时,例如酸性或碱性药物,则释放情况可能受pH影响。⁸⁻¹¹在某些情况下,胃肠道中与pH无关的缓释性能可让药物具有一致性生物利用度。
2. 羟丙基甲基纤维素骨架片可在高溶解度药物中表现初始的突释。^{6, 12-14}这种特性归因于药品在骨架表面或表面附近迅速溶解,同时聚合物进行水合作用以形成保护性凝胶层。

3. 片剂出于容易吞服考虑而在总体尺寸上受限制，因此高剂量API缓释亲水骨架片配方（如500至1000毫克）的开发具有挑战性。⁵
4. 在轻微溶解或几乎不溶解药物中，缓释亲水骨架片配方可能受到食物影响，例如可变生物利用度，并取决于空腹或非空腹服药情况。¹⁵⁻¹⁶这被认为是由于餐后给药时胃肠道具有不同的流体动力学特性造成。

配方专家怀着浓厚的兴趣开发新聚合物赋形剂，以克服上述挑战。然而，由于法规限制、高成本、新聚合物开发的时间要求、安全性确定和市场认可因素，近年来医药市场很少推出（如果有的话）新聚合物赋形剂。¹⁷⁻¹⁹因此，工作的重点是组合所批准的聚合物（具有不同粘度或化学性），以避免和解决上述问题，优化药品释放特性和产品性能。羟丙基甲基纤维素通常用作主要的聚合物，同时添加其他经批准的聚合物以增强功能。羟丙基甲基纤维素还作为一种药物释放调节工具。这里讨论羟丙基甲基纤维素与其他聚合物共混，包括离子、非离子和水不溶性聚合物。

不同羟丙基甲基纤维素聚合物的混合

羟丙基甲基纤维素是混合式烷基羟基纤维素醚，含有甲氧和羟丙基（作为纤维素骨干取代基）。羟丙基甲基纤维素是一种非离子型水溶性聚合物，因此，与其他配方成分的化学反应或络合的可能性大大减少，同时它的基质水合和凝胶形成与pH值无关。HPMC是IFF公司的产品，其注册名称为美多秀™。³⁻⁵高分子量美多秀 Premium K（羟丙基甲基纤维 2208/美国药典）和 E（羟丙基甲基纤维 2910/美国药典）化学品在缓释骨架片配方中使用最广泛，并由卡乐康公司在全全球销售。

设计羟丙基甲基纤维素缓释骨架片时，药物溶解度和剂量是最重要的考虑因素。一般情况下，具有极端溶解度药物的缓释配方（高剂量型）是一种挑战。在确定药物从羟丙基甲基纤维素亲水基质中释放机理时，药物溶解度是一个重要因素。另外，它影响聚合物粘度、化学性选择和其他赋形剂。²⁰⁻²³使用适当的黏度等级将使配方科学家通过扩散、传播和溶蚀机理设计骨架片。几乎不溶性药物（如溶解度小于0.01毫克/毫升）可缓慢溶解和缓慢扩散，并通过亲水骨架⁵凝胶层。因此，药物释放的主要机制是通过水合凝胶层的表面溶蚀。在这种情况下，在胃肠道中控制骨架溶蚀实现均匀缓释是关键。因此，建议使用低粘度等级的羟丙基甲基纤维素（如美多秀 Premium K100LV 或 E50LV），这样可提供恰当的溶蚀。高水溶性的药物在凝胶层溶解（即使有少量的游离水），并扩散到介质中。药物从凝胶层扩散并释放后，重要的是要确保凝胶层的完整性。在这种情况下，关键是有较好的凝胶层。这样在此凝胶层中产生扩散。在配方中，建议使用高粘度等级的羟丙基甲基纤维素（美多秀 Premium K4M、K15M 或 K100M）。²⁴对于可溶性或不溶性药物的成功缓释，至关重要的是聚合物水合和表面凝胶层形成应当快速和一致，以防止中间片剂解体 and 过早药物释放。出于这个原因，亲水性骨架材料以小粒径范围供应（例如美多秀 CR 或控制释放等级）从而使聚合物快速水合，并在片剂表面上形成均匀凝胶层。^{5,25}

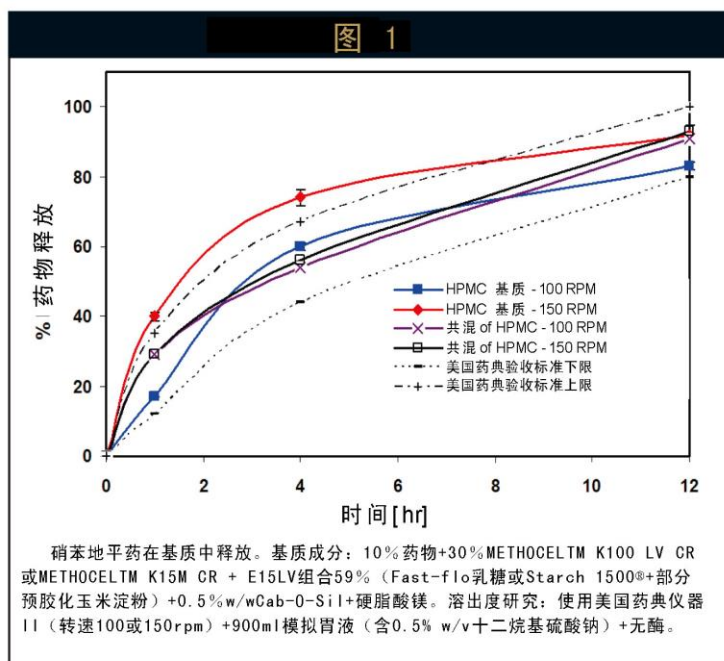
根据药物溶解度，可能需要不同的粘度聚合物共混以获得中级粘度的羟丙基甲基纤维素和理想的释放动力学。相同替代型但不同粘度等级的美多秀 Premium 产品可以混合获取中间粘度等级。下面基于 Phillipof 公式的数学关系（公式 1）可用于计算混合产品的粘度。²⁵

公式 1.

$$\eta_B^{\frac{1}{8}} = X_1 \cdot \eta_1^{\frac{1}{8}} + X_2 \cdot \eta_2^{\frac{1}{8}}$$

其中， h_B 、 h_1 和 h_2 分别是共混聚合物、聚合物 1 和 2 的溶液粘度 (mPas)。 X_1 和 X_2 分别是聚合物 1 和 2 的重量分数。不同粘度等级聚合物的混合对难溶性药物硝苯地平中具有溶蚀性的羟丙基甲基纤维素的影响见图 1。²⁶ 溶蚀是配方药物释放的主要机理，同时该配方含有轻微溶解药物，因此，使用低粘度聚合物（例如美多秀 K100 Premium LV CR）。观察发现，虽然配方溶解符合美国药典要求，但它依赖于流体动力学条件。例如，当桨叶转速从 100RPM 升至 150RPM（图 1），溶出速率将变得更快。这种体外特性可能表明体内释放率变化和食物影响。^{16·27·28}

图 1 不同粘度等级聚合物的混合对难溶性药物硝苯地平中具有溶蚀性的羟丙基甲基纤维素的影响



研究表明，让高粘度羟丙基甲基纤维素美多秀 K15M Premium CR（它可提高凝胶强度）和低黏度羟丙基甲基纤维素美多秀 E15 Premium LV（它可产生均匀溶蚀）共混时，可获得理想释放效果并满足美国药典要求。在搅拌转速分别为 100 和 150RPM 时，这二个粘度等级聚合物的混合可以生产骨架片，并且其释放性能有改善，即表现出类似的溶解情况。

以下用途的高低粘度羟丙基甲基纤维素混合方法已有报道。即此方法用于实现骨架片的零级释放，同时减少药物释放变化性（相对较低的标准偏差%），因此可提供较均匀的药物临床水平。^{29·30}

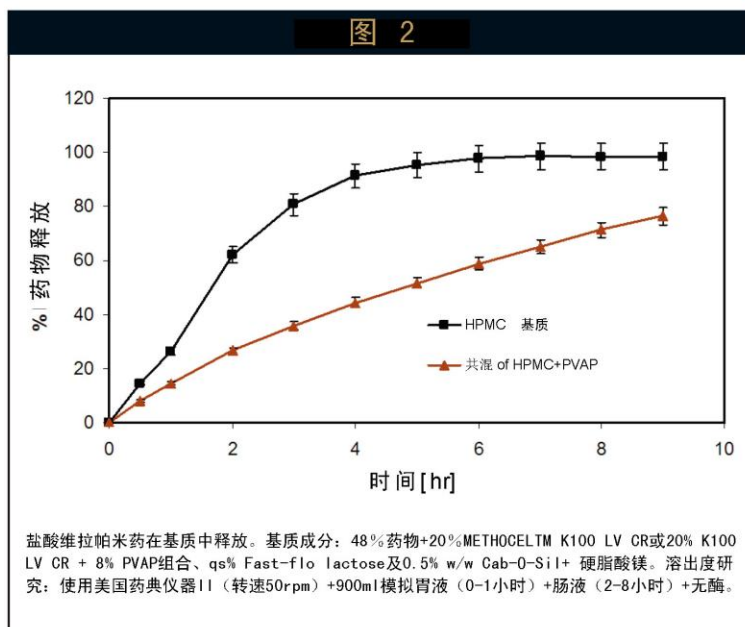
羟丙基甲基纤维素及离子型亲水聚合物

据报道，亲水性骨架片已使用羟丙基甲基纤维素和最显著的阴离子聚合物聚甲基丙烯酸甲酯（Eudragit L100 55）共混，以获得弱碱性药物与 pH 值无关的释放效果。^{9·10} 在骨架中加入阴离子聚合物可以影响碱性介质的药物释放，方法是通过降低微环境 pH 值并延缓药物在酸性介质中释放（因为形成不溶性物质以防碍药物扩散）。此外，和小分子量酸物质（如柠檬酸）相比，由于这些肠道聚合物具有相对较高的分子量，所以它们在骨架凝胶层中表现出较长的停留时间，有可能促进它们的 pH 值调节作用，以持续较长时间。^{9·31} 除了控制微环境 pH 值外，阴离子聚合物也可能改变凝胶强度和骨架溶蚀速率，因此改变了释放药物速率。碱性药物中与 pH 值无关的基质研制类似，有报告说，在羟丙基甲基纤维素骨架中加入阳离子聚合物聚甲基丙烯酸甲酯以研制在弱酸性药物中与 pH 值无关的缓释骨架片。Eudragit E100 和羟丙基

甲基纤维素基质的混合已被证明可产生酸性药物（如双丙戊酸钠）与 pH 值无关的释放。³¹ 这种效果归因于溶解度增强、药物在酸性介质中的释放、药物在碱性介质释放的延缓。

聚醋酸乙烯苯二甲酸酯（卡乐康 Phthalavin®）是另一种与羟丙基甲基纤维素组合使用的肠道聚合物，以控制微环境 pH 值和改善基质性能，如凝胶强度和溶蚀。聚醋酸乙烯苯二甲酸酯与羟丙基甲基纤维素组合已有报道；这种组合可形成含有盐酸维拉帕米的骨架片。³² 和单一羟丙基甲基纤维素聚合物骨架片（图 2）相比，当配方根据美国药典 28（方法 1）先在模拟胃液（0-1 小时）溶解然后在肠液（2-8 小时）中溶解时，可看到在聚醋酸乙烯苯二甲酸酯与羟丙基甲基纤维素混合物中较慢的药物释放。类似于聚甲基丙烯酸甲酯，聚醋酸乙烯苯二甲酸酯在模拟肠液溶解，它的特性被认为和可溶性填充剂特性相似，并产生较快的药物释放速率。有看法认为药物释放迟缓的原因是由于聚醋酸乙烯苯二甲酸酯与羟丙基甲基纤维素的相互作用，形成较好的凝胶层，并由此减慢扩散和溶蚀速率。

图 2



海藻酸钠也被用于羟丙基甲基纤维素骨架片，使碱性药物获得与 pH 无关的释放效果。³³⁻³⁴ 据报道，在低 pH 值时（胃环境），海藻酸钠在水合凝胶层中沉淀成为褐藻酸。这种海藻酸提供坚固的凝胶结构并阻碍溶蚀。此 pH 值下，碱性药物具有高溶解度，因此骨架凝胶层的扩散占药物释放机制的主导。较高 pH 值时，褐藻酸盐仍为可溶性盐状态，从而减少溶蚀阻力。骨架溶蚀有助于在这些 pH 值下的药物释放，同时较高的 pH 值将降低药物溶解度。极端 pH 值下的溶蚀和扩散机制平衡，可解释与 pH 值无关的药物释放。每种新的组合候选药物需要这种平衡进行优化，主要是确保在较高 pH 值下随着药物溶解度下降时，可使用恰当的溶蚀率来补偿释放能量降低（扩散/溶解调节型）。市场上有羟丙基甲基纤维素+海藻酸钠组合缓释骨架片出售。³⁵

表一

美国 FDA 注册口服缓释配方（含亲水或水不溶性聚合物）

聚合物材料	FDA 网页访问数	列于口服缓释配方中
亲水聚合物		
甲基纤维素	15	96 §
羟丙基甲基纤维素	41	670.04*
羟丙基纤维素	34	240
羧甲基纤维素钠	21	155
海藻酸钠	09	350
黄原胶	21	109.52
聚环氧乙烷	07	543.90
卡波姆	14	195 §
水不溶性和疏水聚合物		
乙基纤维素	20	308.80
聚甲基丙烯酸甲酯	54	70.90@
聚醋酸乙酯/苯二甲酸酯	02	NA
不饱和脂肪酸/醇/蜡		
巴西棕榈蜡	21	300
十六醇	05	59
硬脂醇	04	244
甘油山萘酸酯	09	50.60
单硬脂酸甘油酯	12	264.30
氢化植物油	08	402
氢化蓖麻油	11	410.82
氢化植物油	11	228.5 ^b

列于口服剂型使用 FDA 网页上所列效价适用于通用材料：参考美国 FDA 网页特定级列表。另外，如果目前所列状态在写这篇文章时为“待列”或没有列出时，则最大效价可能较高。也列出口服片剂效价 283.8mg。但剂型（如 IR 或 ER）没有列出。羧聚乙酯之下的列表。肠道产品 430.8mg 列表。该列表用于口服胶囊持续特性（羟丙基甲基纤维素 2208 为 480mg 时列表）。不适用。口服胶囊凝胶为 261mg 时列表。批准药品无效成分搜索：<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/oder/iig/inex.cfm>。[2009年5月31日曾访问过]除非另有注明，所有商标均归 BPSI Holdings LLC。METHOCEL 是陶氏化学公司商标。

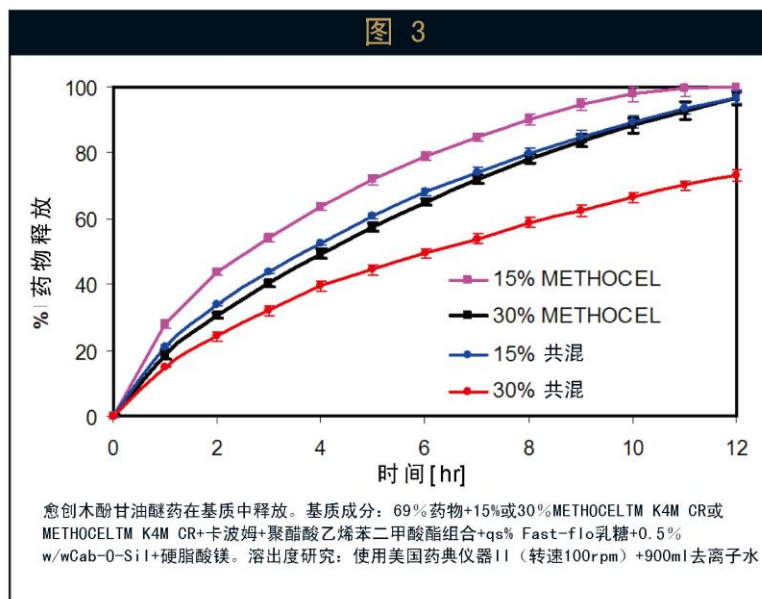
有报告说，羧甲基纤维素钠与羟丙基甲基纤维素产生协同性氢键反应。³⁶⁻³⁸ Baveja 等人报告称，在盐酸普萘洛尔、酒石酸美托洛尔、盐酸心得平和盐酸心得舒药中，羧甲基纤维素钠与羟丙基甲基纤维素的组合可产生零级释放效果。³⁹ 作者推测聚合物具有协同性的粘度增加，引起溶蚀，其速率相当于玻璃样和橡胶聚合物之间的前端流动。不过，后来证实，不仅粘度的增，而且阴离子聚合物和阳离子药物之间复合物的形成也发挥了重要作用。⁴⁰ 据报道，自由水溶性阳离子药物从羧甲基纤维素钠与羟丙基甲基纤维素基质组合中的释放比它在单一羟丙基甲基纤维素中形成的速率低，原因在于药物/聚合物的相互作用。然而，对于较低溶解度的药物，其释放主要是通过溶蚀进行，同时有报道称这种影响发生了逆转。市场上有使用羧甲基纤维素钠与羟丙基甲基纤维素组合的缓释骨架片出售。⁴¹

有报告说，和单聚合物系统相比，羟丙基甲基纤维素跟黄原胶的组合使药物释放被延缓。^{12、42} 跟高凝胶强度的羟丙基甲基纤维素组合时，黄原胶水合速度快，原因在于高溶解度 API 具有较慢的药物释放速度。在该系统中，最初的药物突释（这是高水溶性药物普遍现象）受到黄原胶的迅速水合特性控制，同时随后药物释放和骨架的完整性将利用羟丙基甲基纤维素¹² 坚固的凝胶来维持。在羟丙基甲基纤维素配方的环丙沙星中，发气胃滞留骨架片也利用了黄原胶凝胶迅速形成的特性。⁴³

为了让各种药物达到缓释的特性，人们研究了羟丙基甲基纤维素与卡波姆的组合。^{44、45} 据报道，使用这种组合的优点是骨架中聚合物的用量低、药物释放调制灵活性和某些阳离子药物延长释放能力。最近，我们研究小组的工作已表明，和单一或二元聚合物系统构成的骨架片相比，羟丙基甲基纤维素+卡波姆+聚醋酸乙酯/苯二甲酸酯共混的骨架片系统具有较慢的药物释放速度。⁴⁶ 这与以下因素协同性增加有

关，即骨架粘度和凝胶强度。造成这种情况的原因是在羟丙基甲基纤维素氢键和卡波姆或聚醋酸乙烯苯二甲酸酯羧基之间具有较强的氢键结合。聚合物之间这种较强的氢键结合产生较为刚性的结构，药物扩散可以在其中进行。可溶性药物愈创木酚甘油醚骨架配方中羟丙基甲基纤维素+卡波姆+聚醋酸乙烯苯二甲酸酯共混的影响参见图 3。⁴⁷可观察到以下情况，即当使用类似用量的总聚合物时，混合配方溶解速度明显低于羟丙基甲基纤维素配方。

图 3 可溶性药物愈创木酚甘油醚骨架配方中羟丙基甲基纤维素/卡波姆/聚醋酸乙烯苯二甲酸酯共混的影响



结果表明，15%的共混聚合物总量的药物释放与单独使用30%的羟丙基甲基纤维素的药物释放相似。这可能表明我们可以使用较少的聚合物获得与羟丙基甲基纤维素相似的体外药物释放。这种聚合物或赋形剂的减少，可以改善工艺，获得较大剂量或降低片剂重量，并可降低最后剂型整体成本。使用这种混合也可在凝胶层中产生较低的微环境pH值（3.5-4.5）（单一羟丙基甲基纤维素基质微环境pH值是7.4-8.2），这可能有利于改善某些碱性药品的溶解度或稳定性。此外，和羟丙基甲基纤维素骨架相比，随着共混物（卡波姆+聚醋酸乙烯苯二甲酸酯+羟丙基甲基纤维素）骨架产生较高的凝胶强度，它们表现出对流体力学条件较低的敏感性。⁴⁸

羟丙基甲基纤维素+脂肪酸+醇类或蜡

据报道，羟丙基甲基纤维素+不饱和脂肪酸+醇类或蜡的组合取得了不同程度的成功。⁴⁹⁻⁵⁰低浓度（≤7.5% w/w）的低熔脂性材料与羟丙基甲基纤维素的混合具有让高溶解度的二甲双胍缓释的潜力，表明了这种骨架应用机会的可能性。⁴⁹但是，高浓度低熔脂性材料与羟丙基甲基纤维素的混合可产生不同的结果。虽然有一名研究人员建议使用20%w/w或以上浓度以符合药物释放需要，但其它数据表明，这种系统不产生缓释效果。⁶⁻⁵⁰在高浓度使用时，由于其熔点低，不饱和脂肪酸或蜡质可通过熔融造粒方法处理羟丙基甲基纤维素配方。⁵¹

羟丙基甲基纤维素和非离子型亲水聚合物

羟丙基甲基纤维素和聚（环氧乙烷）已用于调节药物释放，并防止高溶解度API突释。⁵²⁻⁵³此外，高膨胀性的聚氧乙烯已用于羟丙基甲基纤维素骨架中使膨胀扩大，从而增强剂型胃滞留。⁵³市场上有羟丙基甲基纤维素与聚氧乙烯组合产品出售，该产品可增强胃滞留和上部胃肠道选择性释放。⁵³⁻⁵⁴

据报道，和单一聚合物系统相比，基质系统中羟丙基甲基纤维素和 HPC 的组合可延缓药物释放。⁵⁵⁻⁵⁷ 这种延缓是基质凝胶层较强造成的，降低了凝胶层的扩散性和溶蚀性。

结论

亲水性骨架系统已被广泛研究，把它作为口服药物的缓释途径，市场上有很多此类产品。但是，亲水性骨架系统还存在一些问题，例如高溶解度 API 潜在的突释、高剂量 API 尺寸限制、食物潜在影响以及药物（其溶解度与 pH 相关）释放的实现（该释放与 pH 无关）。开发新聚合物赋形剂以克服这些挑战的工作进展缓慢，原因在于法规限制、成本、安全和市场接受程度的确立。利用制药业认可的聚合物赋形剂共混物已表明是一个好策略，以实现并优化所需的药物释放特性和产品性能。亲水骨架片已使用羟丙基甲基纤维素+离子+非离子型聚合物共混以调节释放和克服亲水基骨架中存在的挑战。此外，经证明，添加离子聚合物不仅可调节药物释放，而且可控制凝胶层微环境 pH 值，因而提高药物的溶解度或稳定性。

参考文献

1. Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication: theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J Pharm Sci.* 1963;52:1145-1149.
2. Inactive ingredient search for approved drug products. Website visited: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm. Date accessed: May 31, 2009.
3. Alderman D. A review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled-release dosage forms. *Int J Pharm Tech Prod Mfr.* 1984;5(3):1-9.
4. Li CL, Martini LG, Ford JL, Roberts M. The use of hypromellose in oral drug delivery. *J Pharm Pharmacol.* 2005;57(5):533-546.
5. Tiwari SB, Rajabi-Siahboomi AR. Extended-release oral drug delivery technologies: monolithic matrix systems. In: Jain KK, ed. *Methods Mol Biol.* Vol. 437. Humana Press: Totowa, NJ;2008:217-243.
6. Tiwari SB, Murthy TK, Pai MR, Mehta PR, Chowdary PB. Controlled release formulation of tramadol hydrochloride using hydrophilic and hydrophobic matrix system. *AAPS PharmSciTech.* 2003;4(3):E31.
7. Rajabi-Siahboomi AR, Bowtell RW, Mansfield P, Davies MC, Melia CD. Structure and behavior in hydrophilic matrix sustained release dosage forms: part 4, studies of water mobility and diffusion coefficients in the gel layer of HPMC tablets using NMR imaging. *Pharm Res.* 1996;13(3):376-380.
8. Streubel A, Siepmann J, Dashevsky A, Bodmeier R. pH-independent release of a weakly basic drug from water-insoluble and-soluble matrix tablets. *J Control Release.* 2000;67(1):101-110.
9. Tatavarti A, Hoag S. Microenvironmental pH modulation based release enhancement of a weakly basic drug from hydrophilic matrices. *J Pharm Sci.* 2006;95(7):1459-1468.
10. Tatavarti A, Mehta K, Augsburg L, Hoag S. Influence of methacrylic and acrylic acid polymers on the release performance of weakly basic drugs from sustained release hydrophilic matrices. *J Pharm Sci.* 2004;93(9):2319-2331.
11. Gabr K. Effect of organic acids on the release patterns of weakly basic drugs from inert sustained release matrix tablets. *Eur J Pharm Biopharm.* 1992;38(6):199-202.
12. Gohel M, Parikh R, Nagori S, Jena D. Fabrication of modified release tablet formulation of metoprolol succinate using hydroxypropyl methylcellulose and xanthan gum. *AAPS PharmSciTech.* 2009;10(1):62-68.

13. Dias V, Gothoskar A, Fegely K, Rajabi-Siahboomi A. Modulation of drug release from hypromellose (HPMC) matrices: suppression of the initial burst effect. Paper presented at the American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting and Exposition. San Antonio, TX; 2006.
14. Huang X, Brazel C. On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. *J Control Release*. 2001;73(2-3):121- 136.
15. US Patent No. 6,368,628. Seth P. Sustained release pharmaceutical composition free of food effect; 2002.
16. Davis J, Burton J, Connor A, MacRae R, Wilding I. Scintigraphic study to investigate the effect of food on a HPMC modified release formulation of UK- 294,315. *J Pharm Sci*. 2009;98(4):1568-1576.
17. Steinberg M, Borzelleca J, Enters E, Kinoshita F, Loper A, Mitchell D, Tamulinas C, Weiner M. A new approach to the safety assessment of pharmaceutical excipients. The Safety Committee of the International Pharmaceutical Excipients Council. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1996;24(2, Pt 1):149.
18. Uchiyama M. Regulatory status of excipients in Japan. *Drug Infor J*. 1999;33(1):27-32.
19. Baldrick P. Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2000;32(2):210.
20. Siepmann J, Kranz H, Bodmeier R, Peppas NA. HPMC-matrices for controlled drug delivery: a new model combining diffusion, swelling, and dissolution mechanisms and predicting the release kinetics. *Pharm Res*. 1999;16(11):1748- 1756.
21. Siepmann J, Peppas NA. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv Drug Deliv Rev*. 2001;48(2-3):139-157.
22. Siepmann J, Peppas NA. Hydrophilic matrices for controlled drug delivery: an improved mathematical model to predict the resulting drug release kinetics (the "sequential layer" model). *Pharm Res*. 2000;17(10):1290-1298.
23. Hogan J. Hydroxypropylmethylcellulose sustained release technology. *Drug Dev Ind Pharm*. 1989; 15(6):975-999.
24. METHOCEL™ Cellulose Ethers (Controlled Release). Website visited: www.colorcon.com. Date accessed: May 31, 2009.
25. Dow Excipients. Technical Presentations. Website visited: www.dow.com/dowexcipients/resources/product/methocel/meth_presentations.htm. Date accessed: May 31, 2009.
26. Gothoskar A, Dias V, Rajabi-Siahboomi A. Controlling the release of nifedipine (a practically insoluble drug) using hypromellose matrices. Paper presented at the Controlled Release Society 33rd Annual Meeting and Exposition. Vienna, Austria; 2006.
27. Abrahamsson B, Roos K, Sjogren J. Investigation of prandial effects on hydrophilic matrix tablets. *Drug Dev Ind Pharm*. 1999;25(6):765-771.
28. Scholz A, Kostewicz E, Abrahamsson B, Dressman J. Can the USP paddle method be used to represent in-vivo hydrodynamics? *J Pharm Pharmacol*. 2003;55(4):443-451.
29. US Patent No. 5009895. Lui C. Sustained release with high and low viscosity HPMC; 1991.
30. Joshi M, Gat G, Mehta S. Sustained Release Formulation of Alprazolam; 2007. WO/2007/010369.
31. Rao V, Engh K, Qiu Y. Design of pH-independent controlled release matrix tablets for acidic drugs. *Int J Pharm*. 2003;252(1-2):81-86.
32. US Patent No. 2007/0048377. A1. Rajabi-Siahboomi A, Fegely K, Young C, Rege P. Drug compositions containing controlled release hypromellose matrices; 2006.

33. US Patent No. 4792452. Howard J, Timmins P. Controlled release formulation; 1988.
34. Timmins P, Delargy A, Howard J. Optimization and characterization of a pH independent extended-release hydrophilic matrix tablet. *Pharm Dev Technol.* 1997;2(1):25-31.
35. Calan® SR. Website visited: www.media.pfizer.com/files/products/uspi_calan_sr.pdf. Date accessed: May 31, 2009.
36. Conti S, Maggi L, Segale L, Machiste EO, Conte U, Grenier P, Vergnault G. Matrices containing NaCMC and HPMC: part 1, dissolution performance characterization. *Int J Pharm.* 2007;333(1-2):136-142.
37. Conti S, Maggi L, Segale L, Machiste EO, Conte U, Grenier P, Vergnault G. Matrices containing NaCMC and HPMC: part 2, swelling and release mechanism study. *Int J Pharm.* 2007;333(1-2):143-151.
38. Devi KP, Rao KV, Baveja S, Fathi M, Roth M. Zero-order release formulation of oxprenolol hydrochloride with swelling and erosion control. *Pharm Res.* 1989;6(4):313-317.
39. Baveja S, Rao KR, Devi KP. Zero-order release hydrophilic matrix tablets of beta-adrenergic blockers. *Int J Pharm.* 1987;39(1-2):39-45.
40. Dabbagh MA, Ford JL, Rubinstein MH, Hogan JE, Rajabi-Siahboomi AR. Release of propranolol hydrochloride from matrix tablets containing sodium carboxymethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. *Pharm Dev Technol.* 1999;4(3):313-324.
41. Glucophage®. Website visited: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_glucophage_xr.pdf. Date accessed: May 31, 2009.
42. Varshosaz J, Tavakoli N, Kheirolahi F. Use of hydrophilic natural gums in formulation of sustained-release matrix tablets of tramadol hydrochloride. *AAPS PharmSciTech.* 2006;7(1):168-174.
43. US Patent No. 6261601. Talwar N, Sen H, Staniforth J. Orally administered controlled drug delivery system providing temporal and spatial control; 2001.
44. Pharmaceutical polymers for oral solid dosage forms. Website visited: www.lubrizol.com/Pharmaceutical/Brochures.html. Date accessed: May 31, 2009.
45. Samani S, Montaseri H, Kazemi A. The effect of polymer blends on release profiles of diclofenac sodium from matrices. *Eur J Pharm Biopharm.* 2003;55(3):351-355.
46. Tiwari S, Martin L, Rajabi-Siahboomi A. The influence of anionic polymers on hydrochlorothiazide extended release hypromellose matrices. Paper presented at the American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting and Exposition. San Diego, CA; 2007.
47. Modulation of drug release from matrices consisting of hydrophilic polymer blends. Website visited: www.excipientfest.net/americas/presentations/EFA17A-5SandipTiwariColorcon.pdf. Date accessed: May 31, 2009.
48. Martin L, Tiwari S, Rajabi-Siahboomi A. The influence of hydrodynamic conditions on verapamil hydrochloride release from hydrophilic matrices using ionic and non-ionic polymers. Paper presented at the American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting and Exposition. Atlanta, GA; 2008.
49. Lohray B, Tiwari S. A controlled release delivery system for metformin. 2005; WO/2005/123134.
50. Hossain M, Rashid M, Hossain A. Effect of waxy materials on the release kinetics of ibuprofen from HPMC based sustained release matrix tablet. *Pak J Biol Sci.* 2004;7(5):772-776.
51. US Patent No. 5403593. Royce A. Melt granulated compositions for preparing sustained release dosage forms; 1995.

52. Macrae R. Pharmaceutical formulations. 1997;WO/1997/018814.
53. US Patent No. 2003/0104053 A1. Gusler G, Berner B, Chau M, Padua A. Optimal polymer mixtures for gastric retentive tablets; 2001.
54. Glumetza®. Website visited: www.glumetzaxr.com/prescribing_info.asp. Date accessed: May 31, 2009.
55. US Patent No. 5948440. Arora J, Jain G, Sen H. Modified release matrix formulation of cefaclor and cephalexin; 1999.
56. Vueba ML, L.A. Batista de CLA, Veiga F, Sousa JJ, Pina ME. Role of cellulose ether polymers on ibuprofen release from matrix tablets. Drug Dev Ind Pharm. 2005;31(7):653-665.
57. Ebube NK, Hikal AH, Wyandt CM, Beer DC, Miller LG, Jones AB. Sustained release of acetaminophen from heterogeneous matrix tablets: influence of polymer ratio, polymer loading, and co-active on drug release. Pharm Dev Technol. 1997;2(2):161-170.

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我司对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不担保客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:+86-21-61982300/4001009611·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@colorcon.com

北美
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲
+44-(0)-1322-293000

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

印度
+91-832-6727373

中国
+86-21-61982300

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC. 2019. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

*除了特别指出外，所有商标均属 BPSI 实公司所有

*美多秀™/METHOCEL™是 IFF 公司注册商标

Excipient Update-DDT 090731CN_07_2010